

# Behandling av nevrodegenerative arvelige ataksier

*En litteraturstudie*

Stud.med Eirin Haugen Vikhagen  
Veileder Chantal M.Tallaksen, Nevrologisk avd. OUS,  
avdeling Ullevål



Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

04.10.2013

# Abstract

**Background:** Hereditary neurodegenerative ataxias are a heterogeneous group of diseases affecting the cerebellum, brainstem and spinocerebellar pathways. These disorders are rare, with an estimated prevalence in southeast Norway of 6,5/100 000. Both autosomal dominant and autosomal recessive cases are described. The main symptoms are gait-, truncal-, and limb ataxia, tremor, dysarthria, oculomotor disturbances, dysphagia and impaired coordination. These diseases are difficult to treat because of their heterogeneity and poorly understood pathogenesis. The purpose of this study was to investigate currently effective treatment options, and present treatments that may be effective in the future.

**Results:** Treatment with drugs such as acetazolamide, 4- aminopyridine, bethametasone and 3,4- diaminopyridine result in an improved function in patients assessed by SARA – score, and prevent attacks of ataxia in episodic ataxia types. These medications reduce some of the symptoms, but only in the period of time when the medication is taken. Physical rehabilitation and coordinative training improve gait-, and ADL-function, and reduce symptoms of ataxia. Continuous training is of great importance for stabilizing the improvement. Gene therapy is currently being investigated in vitro, with cells from patients with polyglutamindiseases. One of the main goals is to reduce the amount of mRNA expressed by the mutant allele.

**Conclusion:** Medical and physical therapy will only reduce the patients' symptoms, and not interfere with disease progression. The possibilities within the field of gene therapy must be further investigated, as there are no in vivo results from this field at this time. In the future, the scientists meet several challenges, among them the low total number of patients and the fact that they are scattered across the world, and the lack of biomarkers for diagnosis confirmation and disease follow up.

# Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Definisjoner .....	1
1.2	Autosomalt dominante cerebellare ataksier .....	2
1.2.1	SCA .....	2
1.2.2	Episodiske ataksier .....	4
1.3	Autosomalt recessive cerebellare ataksier .....	5
1.4	X- bundet recessiv ataksi .....	6
2	Mål for oppgaven .....	7
3	Metode.....	8
4	Resultater.....	9
4.1	Symptomatisk behandling .....	9
4.1.1	Fysisk aktivitet og trening .....	9
4.1.2	Medikamentell behandling .....	11
4.2	Kurativ behandling .....	13
4.2.1	Genterapi .....	13
4.2.2	Vitamin E- substitusjon .....	15
5	Diskusjon.....	16
5.1	Symptomatisk behandling .....	16
5.1.1	Fysisk aktivitet som behandling .....	16
5.1.2	Stamcelletransplantasjon i kombinasjon med fysioterapi som behandling .....	18
5.1.3	Medikamenter som symptomatisk lindring .....	19
5.2	Kurativ behandling .....	21
5.2.1	Genterapi- kurativ behandling av polyglutaminsykdommene .....	21
5.2.2	Vitamin E- substitusjon .....	22
6	Konklusjon .....	23
	Litteraturliste .....	25
	Vedlegg .....	29
	Tabell 1: Kliniske og genetiske kjennetegn ved SCA. ....	3
	Tabell 2: Kliniske og genetiske kjennetegn EA1 og EA2 .....	4
	Tabell 3: Kliniske og genetiske kjennetegn recessive ataksier. ....	5
	Tabell 4: Kliniske og genetiske kjennetegn x- bundet ataksi. ....	6

Tabell 5: Hovedkarakteristika ved inkluderte kliniske studier.....	1
--	---

# 1 Innledning

## 1.1 Definisjoner

Ordet **ataksi** kommer fra gresk og betyr "uten kontroll". I medisinsk sammenheng brukes ordet som hovedsymptom om lidelser som rammer cerebellum, vestibularisapparatet og bakstrengene. Symptomet ataksi vil utarte seg som dekomponering av sammensatte bevegelser. Dette betyr at bevegelsene skjer over flere ledd, og derfor blir hakkete og unøyaktige. Pasientene vil også ha redusert koordinasjonsevne. Ataksien rammer spesielt talefunksjon, gangfunksjon, trunkus, ekstremiteter, svelgfunksjon og øyemotilitet.

**Sporadiske** degenerative ataksier er en gruppe ataksier hvor hverken ervervede eller genetiske årsaker kan dokumenteres. De debuterer oftest etter 40- 50 års alder. Den cerebellare varianten av multisystematrofi (MSA) er den mest kjente. Sporadiske ataksier som skiller seg fra MSA-C, kalles "sporadic adult- onset ataxia of unknown aetiology" (SAOA). Sporadiske ataksier kan også deles inn i degenerative og ervervede, hvorav MSA-C og SAOA hører til i gruppen degenerative (1). Epidemiologiske undersøkelser utført i Italia og Wales viser at prevalensen av SAOA i disse områdene ligger på henholdsvis 6,9/100 000 og 8,6/100 000. (2).

**Arvelige** degenerative ataksier skyldes spesifikke genetiske endringer som nedarves gjennom generasjoner enten dominant, recessivt eller X- bundet. Affiserte individer, i hovedsak de med dominant arvegang, kan derfor ha en familiehistorie med ataksi. Familieanamnese blir da en viktig del i den diagnostiske prosessen, sammen med klinisk undersøkelse og billeddiagnostikk. Man må også ta i betraktning at en negativ familiehistorie ikke utelukker diagnosen arvelig ataksi. For å kunne gi en korrekt diagnose, er man avhengig av spesifikke genetiske tester.

De arvelige ataksiene er nevrodegenerative tilstander som i hovedsak rammer cerebellum, men også andre strukturer som basalganglier, hjernestamme, cerebellums efferente og afferente baner, og andre kortikale baner. Hovedsymptomene er utsøhet ved gange, redusert balanse, tremor, koordinasjonsvansker, ataksi trunkalt og i ekstremitetene, dysartri, dysfagi og øyemotilitetsforstyrrelser. Oppgavens fokus vil være på de arvelige cerebellare ataksiene. Friedreich's ataksi vil derfor ikke bli nevnt, siden dette er en sensorisk ataksi med

degenerasjon av bakstrengene. Sporadiske, ervervede og mitokondrielle ataksier utelukkes også.

## **1.2 Autosomt dominante cerebellare ataksier**

De autosomale dominante ataksiene omfatter spinocerebellare ataksier (SCA1-28), episodiske ataksier (EA1-7) og dentatorubralpallidoluyisk atrofi (DRPLA). Sistnevnte er i hovedsak beskrevet i Japan, med en prevalens på 0,2-0,7 pr. 100 000 (3;4). DRPLA vil derfor ikke gjennomgå nærmere. Disse tilstandene er sjeldne sykdomsgrupper, som viser stor heterogenitet både genotypisk og fenotypisk. I 2009 ble det utført en studie om prevalensen av arvelige ataksier i sørøst Norge (5). Denne gav en estimert prevalens av dominante ataksier på 4,2/100 000.

### **1.2.1 SCA**

I litteraturen er det hittil beskrevet 28 ulike typer spinocerebellare ataksier, nummerert etter hvilken rekkefølge de ulike loci ble identifisert. Det kliniske bildet er svært variert, og det er store ulikheter i fenotypen innenfor en og samme familie, og mellom ulike familier som bærer den samme genotypen. Det er derfor helt nødvendig med genetisk testing for å sikre rett diagnose. Karakteristisk for SCA er at ataksien progredierer i løpet av mange år (6). I tillegg kjennetegnes de av en mye høyere debutalder enn de episodiske og de recessive ataksiene. Generelt regner man med at de spinocerebellære ataksiene har en samlet prevalens på 3/100 000 (3;4).

SCA1, 2, 3, 6, 7 og 17 er forårsaket av ekspansjoner av CAG- tripletter i den kodende delen av genet (7). Dette fører til akkumulering av glutamin i genproduktet, noe som gir det en annen funksjon enn det normale genproduktet. Antallet CAG- tripletter påvirker sykdommens debutalder og alvorlighetsgrad. Jo flere tripletter, jo tidligere debut og større alvorlighetsgrad.

SCA8, 10 og 12 er forårsaket av ekspansjoner av henholdsvis CTG, ATTCT og CAG i ikke-kodende deler av genene (3;8).

SCA 5, 13, 14, 15/16, 27 og 28 er forårsaket av delesjoner, missense mutasjoner og nonsense mutasjoner i ulike gener, noe som gir endrede genprodukter (3;9).

Se Tabell 1 for en kort oversikt over kliniske og genetiske kjennetegn. Se Appendix A for en mer utfyllende beskrivelse.

Tabell 1: Kliniske og genetiske kjennetegn ved SCA.

Type	Kliniske kjennetegn	Debutalder	Mutasjon/gen/genprodukt
<b>SCA1</b>	Gang- og ekstremitetsataksi, nystagmus, pyramidebaneaffeksjon	40- årene	CAG- ekspansjon, ATXN1
<b>SCA2</b>	Trunkal ataksi, langsomme sakkader, tremor, hyporefleksi/arefleksi	30-40 år	CAG- ekspansjon, ATXN2
<b>SCA3</b>	Retraksjon av øyelokk, langsomme sakkader, dysestesi, kuldeintoleranse	Varierende	CAG- ekspansjon, ATXN3
<b>SCA5</b>	Mild tilstand, "rent cerebellart syndrom", langsom progresjon	20-30 år	SPTBN2 genet
<b>SCA6</b>	Langsom progressiv ataksi, nystagmus, unormal VOR	20-60 år	CAG- ekspansjoner, CACNA1A- genet, kalsiumkanal
<b>SCA7</b>	Netthinnedegenerasjon, synstap	Tidlig/sen	CAG- ekspansjon, ATXN7
<b>SCA8</b>	Gang- , tale- og ekstremitetsataksi, kognitiv dysfunksjon	0-70 år (38)	CTG- ekspansjon, ATXN8
<b>SCA10</b>	Epileptiske anfall, langsom progresjon	18-45 (32)	ATTCT- ekspansjoner, ATXN10
<b>SCA12</b>	Mild cerebellar ataksi, aksjonstremor, demens	40- årene	CAG- ekspansjon, PPP2R2B genet
<b>SCA13</b>	Mild mental retardasjon, forsinket motorisk utvikling, vannlatingstrang	Barneår	KCNC3- genet, kaliumkanal
<b>SCA14</b>	Langsom progressiv, myokloni, nystagmus, dystoni	10-70 (34)	PRKCG- genet

<b>SCA15/16</b>	Kognitiv dysfunksjon, "rent cerebellart syndrom"	20-66 (40)	ITPR1- genet
<b>SCA17</b>	Dysartri, nystagmus, demens, parkinsonisme, chorea, psykiatriske tilstander	Varierende	CAG-ekspansjon, TBP
<b>SCA27</b>	Tremor, dyskinesi, svekket kognitiv funksjon		FGF14- genet
<b>SCA28</b>	Ophthalmoparese, ptose, langsam progressiv	Gj.snitt 19,5 år	AFG3L2- genet

### 1.2.2 Episodiske ataksier

De episodiske ataksiene kjennetegnes av residiverende anfall med ataksi (6). Anfallet kan utløses av fysisk eller emosjonelt stress, koffein, alkohol, hormonelle forandringer eller fatigue (10;11). Mellom anfallene er den nevrologiske funksjonen tilnærmet normal (10). Det er hittil beskrevet 7 ulike typer av EA, men det er bare EA1 og EA2 som er beskrevet i flere ulike familier(11).

Se appendix B for utfyllende beskrivelse.

Tabell 2: Kliniske og genetiske kjennetegn EA1 og EA2

<b>Type</b>	<b>Kliniske kjennetegn</b>	<b>Debutalder</b>	<b>Mutasjon/gen/genprodukt</b>
<b>EA1</b>	Korte anfall av ataksi, myokomier, fravær av nystagmus	10-20 år	KCNA1- genet, kaliumkanal
<b>EA2</b>	Lange anfall av ataksi, nystagmus, fravær av myokomier, kvalme/vertigo/migrene assosiert med anfallene	Før 20 års alder	CACNA1A- genet, kalsiumkanal



## 1.3 Autosomalt recessive cerebellare ataksier

De recessivt nedarvede ataksiene har generelt en lavere debutalder enn de dominante cerebellare ataksiene, med debut typisk før fylte 20 år (12;13). Det finnes mange ulike typer recessive ataksier. Ataxia- teleangiectasia regnes som den vanligst forekommende etter Friedreich's ataksi, med en prevalens på 1-2,5/100 000 på verdensbasis (13). Generelt kan både cerebellum, hjernestammen og spinocerebellare forbindelser være affisert. Typiske kliniske tegn er ataksi, balansevansker, koordinasjonsproblemer, tremor, dysartri, dysfagi og vertigo (12). Perifer sensorisk nevropati forekommer oftere ved de recessive tilstandene. Prevalensen av de recessive ataksiene i Norge ligger på 2,3/100 000 (5).

For en mer utfyllende beskrivelse se appendix C.

Tabell 3: Kliniske og genetiske kjennetegn recessive ataksier.

Type	Kliniske kjennetegn	Debutalder	Mutasjon/gen/genprodukt
<b>AT</b>	Progressiv ataksi, teleangiectasier på konjunktiva, hyporefleksi, immunsvikt	Før 3 års alder, rullestol 10 år	ATM- genet, serin/threonin kinase
<b>AOA1</b>	OMA, gang- og ekstremitetsataksi, chorea, sensorimotorisk nevropati, mental retardasjon	2-6 års alder, rullestol 11 år	APTX- genet, aprataxin
<b>AOA2</b>	OMA, ataksi, sensorimotorisk nevropati, dystoni	11-22 års alder, rullestol 19 år	SETX-genet, sentaxin
<b>AVED</b>	Progressiv cerebellar- og sensorisk ataksi, dysartri, hyporefleksi, kardiomyopati	Før 20 års alder	$\alpha$ TTP- genet, $\alpha$ -tocopherol transfer protein
<b>ARSACS</b>	Ataksi, spastisitet, hyperrefleksi, nystagmus, sensorimotorisk nevropati	Barneår	SACS- genet, saccin

## 1.4 X- bundet recessiv ataksi

Se appendix D for mer utfyllende beskrivelse.

Tabell 4: Kliniske og genetiske kjennetegn x- bundet ataksi.

Type	Kliniske kjennetegn	Debutalder	Mutasjon/gen/genprodukt
<b>FXTAS</b>	Gangataksi, aksjonstremor, perifer nevropati, demens, angst	60 år	CGG ekspansjoner, FMR1-genet
<b>Sideroblastanemi med ataksi</b>	Ataksi, koordinasjonsvansker, dysmetri, ingen mental retardasjon, dysartri, hyperrefleksi	Barneår- 50 år	hBAC7- genet, ATP-bindende transportør

## 2 Mål for oppgaven

Man er i dag klar over mange av de arvelige ataksienes genotyper, men man vet mye mindre om hvorfor disse genforandringene gir sykdom. Fordi patogenesen er lite klarlagt, er det også vanskelig å finne gode behandlingsalternativer.

Hovedformålet med denne oppgaven er å lage en oversikt over tilgjengelig behandling per dags dato, og å undersøke hvilke behandlingsalternativer som kan bli aktuelle lenger frem i tid.

Målet er å beskrive:

- hvilke behandlingsalternativer som er tilgjengelige i dag
  1. Kurativ behandling
  2. Symptomatisk behandling
- effekten av tilgjengelig behandling → hjelper den pasienten?
- styrker og svakheter ved resultatene som legges frem
- kommende behandlingsalternativer og aktuelle studier som pågår
  1. Finnes det kurative behandlingsmuligheter i fremtiden?
- årsakene til eventuell mangelfull behandling, og hvilke utfordringer man står ovenfor i jakten på tilfredsstillende behandlingsalternativer

### 3 Metode

Litteratursøk er utført i databasene PubMed og McMasterPLUS. I PubMed ble MeSH-termene "spinocerebellar ataxia" og "hereditary ataxia" brukt. Oversiktsartikler over dominante ataksier og recessive ataksier ble valgt ut for å få en oversikt over de ulike typene. Deretter ble MeSH-termene "episodic ataxia", "ataxia-telangiectasia", "ataxia with vitamin E deficiency", og søkeordene "AOA1", "AOA2" og "ARSACS" brukt. Artikler som omhandlet symptomer og terapi ble valgt ut. Søk på "x linked ataxia" og "FMR1" ble også gjort, dette gav 5 artikler. Ut fra disse og "Related Citations" plukket man ut en oversiktsartikler over FXTAS.

Fra referanselistene til de ulike oversiktsartiklene og originalartiklene plukket man ut flere artikler (sekundært søk). De som ble valgt ut fokuserte på symptomer, kjennetegn og terapialternativer.

Videre kombinerte man MeSH-termene beskrevet ovenfor med "therapeutics", "treatment", "rehabilitation" og "physiotherapy". Kombinasjonssøk med "EA2" og "acetazolamide", og "ataxia telangiectasia" og "steroids" ble gjort for å avgrense søkene.

Spalten til høyre i PubMed som heter "Related citations" ble brukt for å plukke ut relaterte artikler. Da kom man videre til abstraktene, og man vurderte om artiklene var relevante eller ikke.

I McMasterPLUS databasen ble søkeordet "spinocerebellar ataxia" brukt, og man fant en oversikt over de ulike SCAs fra "UpToDate".

I Tidsskriftet for Den norske legeforening ble det utført søk i artikler med søkeordet "arvelige ataksier", og man fant 3 artikler som ble brukt som en kort innføring i stoffet. Her gikk man også gjennom referanselistene, og trakk ut oversiktsartikler og originalartikler som tok for seg klinikk, symptomer og terapi.

Generelt er artiklene valgt ut via titlene og innholdet i abstraktene. Fokuset har ligget på det som er relevant for denne oppgaven, dvs. klinikk, symptomer, noe genetikk og ikke minst terapimuligheter som allerede er etablert, i tillegg til terapi som er aktuelt i fremtiden.

I PubMed har ikke søkene vært avgrenset med tanke på geografi eller årstall.

## 4 Resultater

Resultatene kan deles inn i to hoveddeler: symptomatisk behandling og kurativ behandling.

### 4.1 Symptomatisk behandling

Av symptomatisk behandling, er trening og medikamentell terapi de mest omtalte behandlingsalternativene. 5 studier viser en positiv effekt av organisert fysisk rehabilitering og koordinasjonstrening. Utfallsmålene er i hovedsak knyttet til fysisk funksjon, ADL-funksjoner og spesifikke mål på grad av ataksi. I to av studiene mottok pasientene stamcelletransplantasjon i kombinasjon med fysioterapi.

#### 4.1.1 Fysisk aktivitet og trening

Trening reduserer ataksi og bedrer gangfunksjon og koordinasjon hos pasienter med SCA

- En randomisert kontrollert studie med 42 pasienter med cerebellar degenerasjon, deriblant 20 pasienter med SCA6, 6 pasienter med SCA31 og 16 pasienter med idiopatisk cerebellar ataksi (ICA), undersøkte hvilke kort- og langtidseffekter intensiv rehabilitering ville ha på ataksi, gange og ADL-funksjon. Primære utfallsmål var SARA og FIM, sekundære utfallsmål var ganghastighet, rytme, FAC og antall fall. Testgruppen viste rett etter behandling en signifikant større bedring i SARA, FIM, FAC, antall fall og ganghastighet, sammenlignet med kontrollgruppen som mottok den samme treningen, men med en "forsinkelse" på 4 uker. Studien viste også at langtidseffektene med hensyn til ataksi og gange vedvarte etter 12 og 24 uker i begge gruppene. Etter 24 uker sank SARA- score tilbake til baseline. Trunkal ataksi viste en større signifikant bedring enn ekstremitetsataksi. Over 50 % av pasientene viste en bedring i minst ett av utfallsmålene etter 24 uker. I motsetning, hadde 19 pasienter lavere utfallsmål etter 24 uker, enn ved baseline (14).
- Effektene av intensiv koordinasjonstrening på pasienter med degenerativ lillehjerneskade ble undersøkt i en prospektiv studie av en kohort på 16 pasienter med cerebellar- (10 stk.) og afferent (6 stk.) degenerasjon. Pasientene ble brukt som sine egne kontroller, for å undersøke endring i funksjon med og uten fysioterapi. Primære utfallsmål var SARA, ICARS, BBS og GAS, i tillegg til en kvantitativ analyse av

motorisk funksjon. Studien viste en signifikant reduksjon i SARA- score rett etter intervensjonen, og denne bedringen vedvarte til 8 uker etter intervensjon. Samme resultat ble funnet for ICARS og BBS. Det viste seg i midlertidig at vedvarende bedring i oppfølgingsperioden i hovedsak gjaldt pasientene med cerebellar degenerasjon. Denne gruppen viste også bedre resultater under den motoriske analysen: de viste en økt ganghastighet, økt skrittlengde, og redusert sidesvai. Gruppen av pasienter med afferent degenerasjon oppnådde ingen signifikant bedring i den motoriske analysen. Studien viste også at pasientene som fortsatte å trene hjemme etter intervensjonen, viste bedre langtidseffekter enn de som ikke trente hjemme (15).

- For å undersøke langtidseffektene av koordinasjonstrening, gjennomgikk en gruppe på 14 pasienter med cerebellar- (8 stk.) og afferent (6 stk.) degenerasjon det samme treningsopplegget som i studien ovenfor. Primære utfallsmål var SARA, BBS, GAS, og en kvantitativ analyse av motorisk funksjon. Resultatene viste en signifikant reduksjon i SARA- score rett etter intervensjon. I det påfølgende året, forverret ataksien seg. Likevel, når man sammenlignet funksjon før intervensjon og ett år etter, var SARA- score signifikant bedre ett år etter. Dette gjaldt for den cerebellare gruppen. Pasientene viste også bedring i GAS etter ett år. Denne studien viser også at vedvarende trening hjemme har stor betydning for langtidseffektene (16).

Fysioterapi kombinert med stamcelletransplantasjon reduserer ataksi og bedrer balanse og ADL- funksjon hos pasienter med SCA

- 30 pasienter (25 stk. med SCA og 5 stk. med FRDA) mottok i en studie intravenøs og intratekal injeksjon med stamceller fra humant navlestrengblod, samtidig som de mottok fysioterapi rettet mot balansetrening. Primære utfallsmål var BBS og nivået av immunoglobuliner og T- celler. Ingen av injeksjonsmåtene gav alvorlige eller vedvarende bivirkninger. Resultatene viste en signifikant bedring i samlet BBS- score etter endt behandling (korttidseffekt). Pasientene viste en bedring på over 50 % i BBS- score (13 av 30 variabler). I de resterende 17 variablene ble det vist en bedring på mellom 5 % og 49 %. Nivåene av IgG, IgA og totalt- T-celle nivå viste også en signifikant reduksjon (17).
- Intratekal injeksjon med stamceller fra humant navlestrengblod ble gitt til 14 pasienter med SCA og 10 pasienter med multisystematrofi- cerebellar type (MSA-C).

Pasientene mottok også systematisk fysioterapi i intervensjonsperioden, som foregikk over 4 uker. Primære utfallsmål var ICARS og ADL. Intervensjonen gav en signifikant reduksjon i både ICARS og ADL hos 23 av 24 pasienter. SCA pasientene ble fulgt opp i 6-15 mnd, hvorav 8 av pasientene viste stabil bedring i 6-12 måneder etter behandling. De resterende 6 pasientene med SCA viste sykdomsprogresjon i løpet av 1-14 mnd. etter behandlingen. Ingen alvorlige bivirkninger ble beskrevet (18).

#### 4.1.2 Medikamentell behandling

Effektene av medikamentell behandling er undersøkt i flere studier. De viser i hovedsak en reduksjon i grad av ataksi og andre nevrologiske utfall.

Acetazolamide og 4- aminopyridin reduserer og forhindrer anfall av ataksi hos pasienter med EA.

- I en case report ble 3 pasienter med arvelig paroksysmal ataksi behandlet med acetazolamide. Denne behandlingen forhindret umiddelbart (i løpet av 24 timer) nye anfall hos pasientene, og de opplevde ingen nye anfall av ataksi de neste 4-5 årene. En enkeltblindet placebo kontrollert studie ble utført på case 1 og 2. Henholdsvis 4 og 5 dager etter at acetazolamide ble byttet ut mot placebo, fikk de anfall av ataksi. Da pasientene igjen ble satt på acetazolamide, opphørte anfallene. Ingen alvorlige bivirkninger ble beskrevet (19).
- 3 pasienter med EA2 (genetisk påvist hos 2 pasienter) ble behandlet med K<sup>+</sup>- kanal blokkeren 4- aminopyridin. Behandlingen forhindret nye anfall hos 2 av 3 pasienter, mens den tredje pasienten opplevde mildere anfall enn vanlig. Etter 3-4 mnd. ble behandlingen stoppet i en uke, og anfallene vendte tilbake hos alle tre. Readministrasjon av medikamentet etter en uke førte igjen til bortfall av anfall hos 2 av 3 pasienter (20).
- Effektene av 4- aminopyridin ble undersøkt i en randomisert, dobbelt blindet, placebo-kontrollert studie av 10 pasienter med EA2 (genetisk påvist hos 7 pasienter) og nystagmus. Det primære utfallsmålet var antall anfall av ataksi i løpet av en måned. Sekundære utfallsmål var anfallenes lengde og VDADL. Studien viste at 4- aminopyridin gav en signifikant reduksjon i antall anfall, anfallenes varighet og VDADL- score. Medikamentet gav ingen alvorlige bivirkninger (21).

### Betametason reduserer ataksi og andre nevrologiske utfall hos pasienter med AT

- Effekten av oral tilførsel av 0,1 mg/kg/dag betametason på nevrologiske symptomer hos 6 pasienter med ataxia teleangiectasia ble undersøkt i en "før- etter" studie. Intervensjonen varte i 10 dager, og det primære utfallsmålet var SARA- score. 5 av 6 pasienter oppnådde en signifikant reduksjon i SARA- score. Hos en 1 av 6 vedvarte denne bedringen en uke etter endt behandling. Hos de resterende falt SARA- score tilbake til den verdien de hadde før behandlingen startet. Pasientene viste bedring i 28/46 nevrologiske variabler. Av disse var det dysartri, holdning (stance) og dysmetri som viste størst signifikant bedring (22).
- Videre har minimal terapeutisk dose av betametason på 6 AT pasienter blitt undersøkt, med SARA- score som primært utfallsmål. Resultatene viste at doser på 30 % og 10 % av opprinnelig dose gav en signifikant reduksjon i SARA- score. Pasientene viste bedring i 15/48 variabler etter en dose på 0,001 mg/kg/dag og en bedring i 33/48 variabler etter en dose på 0,003 mg/kg/dag. Holdning og gange viste en signifikant bedring hos pasienter med mild eller moderat ataksi, men ingen bedring hos pasienter med alvorlig ataksi. I "washout" perioden mellom to behandlingssykluser, opplevde pasientene en forverring av de nevrologiske symptomene. Ingen kjente bivirkninger av steroidterapi ble beskrevet (23).

### 3,4- diaminopyridine reduserer downbeat nystagmus hos pasienter med cerebellar degenerasjon

- I en randomisert, placebokontrollert, dobbelt blindet studie undersøkte man effektene av  $K^+$ - kanal blokkeren 3,4- diaminopyridine på pasienter med downbeat nystagmus. Av de 17 inkluderte pasientene hadde 5 degenerative cerebellare forandringer, en av disse hadde påvist SCA6. Resten hadde DBN pga. infarkt eller ukjent etiologi. Det primære utfallsmålet var reduksjon i mean PSPV ( peak slow-phase velocity) av DBN. 15 minutter etter inntak av 20 mg 3,4-DAP, falt PSPV. Maksimal effekt inntrådte etter 45-60 minutter. Hos 10 av 17 inkluderte pasienter falt PSPV med > 50 %. Placebo hadde ingen effekt. Reduksjonen i PSPV var størst hos pasientgruppene med cerebellar degenerasjon og ukjent etiologi (24).



Buspirone viser ingen effekt utover placebo hos pasienter med SCA

- Effektene av serotoninagonisten buspirone ble undersøkt i en randomisert, placebokontrollert, dobbelt blindet studie. Av de 19 inkluderte pasientene hadde 8 en kjent SCA. Det primære utfallsmålet var ICARS, målt før og etter mottatt behandling. Intervensjonsgruppen fikk 30 mg buspirone x 2 i 12 uker, mens kontrollgruppen mottok placebo. Etter en utvaskingsperiode på 4 uker, krysset gruppene over. Studien viste ingen signifikant effekt av buspirone på ICARS før og etter behandling. Det var heller ingen signifikant forskjell i effekt mellom buspirone og placebo (25).

Varenicline reduserer cerebellare symptomer hos pasienter med SCA

- I en case report ble to pasienter med SCA, henholdsvis SCA3 og SCA14, behandlet med den partielle nikotinagonisten varenicline. Pasientenes SARA score ble brukt som utfallsmål, målt før oppstart og 1 måned etter oppstart av behandlingen. 8-10 dager etter oppstart rapporterte pasientene bedring i gangfunksjon, persepsjon, koordinasjon, talefunksjon og balanse. SARA score falt fra henholdsvis 29 til 13 og 22 til 8. 4 uker etter opphør av behandlingen var SARA score tilbake på startnivå (26).

## 4.2 Kurativ behandling

Behandlingsalternativer med kurasjon som mål har i hovedsak fokus på påvirkning av genekspresjon fra muterte alleler. Det er også rapportert to tilfeller der pasienter med AVED har mottatt vitamin E- substitusjon, hvor tanken var at tidlig oppstart med vitamin E- substitusjon skulle stoppe sykdomsprogresjonen.

### 4.2.1 Genterapi

Bruk av oligonukleotider på mRNA nivå kan redusere proteinproduksjonen fra muterte alleler ved polyglutaminsykdommene (27).

- Bruk av (CUG)<sup>7</sup> antisense oligonukleotider (AONs) på mRNA nivå for å hemme gen- og/eller proteinkspresjon i celler tatt fra pasienter med polyglutaminsykdommene HD, SCA1, SCA3 og DRPLA er utført in vitro. Studien viste en signifikant reduksjon av mengden mRNA fra de muterte allelene. mRNA fra de normale allelene ble også

reduisert, men i en mye mindre grad. Det ble også vist at (CUG)<sub>7</sub> ikke reduserte endogene transkripter med CAG- tripletter, eller endogene proteiner som inneholdt polyglutaminer.

PNA- peptid konjugater og duplex RNA tråder kan selektivt hemme ekspresjonen av ataxin-3 i humane celler som er heterozygote for mutert ATX3 (SCA3) (28).

- I en in vitro studie med celler fra pasienter med SCA3, beskriver man 3 ulike anti-CAG strategier for å hemme ekspresjonen av ATX3 fra det muterte allelet:
  1. anti-CAG PNAs (peptidnukleinsyrer)
  2. siRNA (doble RNA tråder med mismatch)
  3. BNAs (bridged nukleinsyrer)
- Både bruk av PNA og siRNA viser en redusert ekspresjon av ATX3. Denne hemmingen er selektiv, dvs. at det i hovedsak er ekspresjonen av mutert ATX3 som reduseres. Dette kalles allel- selektiv hemming.
- Bruk av BNA viser også redusert ekspresjon av ATX3, men hemmingen er ikke allel-selektiv. BNA hemmer også ekspresjon av ATX3 fra det normale allelet.

Strategier for å utvikle kurative behandlingstiltak for polyglutaminsykdommene (29).

1. Regulering av gentranskripsjon, f.eks. vha. HDAC- hemmere
2. Bruk av siRNA for å selektivt hemme ekspresjonen av det muterte genet
3. Proteasehemmere som hindrer spalting av polyglutamin proteinet til toksiske fragmenter
4. Stimulering av nedbrytningsveier som angriper proteiner som gir sykdom
5. Hindre aggregering av polyglutamin proteiner
6. Stabilisering av naturlige forekommende polyglutamin protein strukturer

### 4.2.2 Vitamin E- substitusjon

Vitamin E- substitusjon kan stoppe sykdomsprogresjon hos pasienter med AVED, hvis behandlingen settes i gang tidlig i sykdomsforløpet.

- En 26 år gammel mann i rullestol pga. AVED mottok substitusjonsbehandling med vitamin E i to år. Progresjonen av de neurologiske symptomene/ataksien stoppet opp, og nevrofysiologiske undersøkelser viste bedret nerveledningshastighet (30).
- En 14 år gammel gutt med AVED mottok substitusjonsbehandling med vitamin E. Pasientens mentale status bedret seg raskt. Etter 18 mnd. hadde han normal mental status og en signifikant bedring i IQ. Andre kliniske symptomer som ataksi, dysartri, arefleksi og redusert sensibilitet viste en ufullstendig, men langsom bedring. Hverken ataksien eller dysartrien forsvant helt, og sensibiliteten kom bare tilbake i overekstremitetene (31).

## 5 Diskusjon

De nevrodegenerative cerebellare ataksiene viser et overlappende klinisk bilde, hvor gangfunksjon, balanse, koordinasjon og talefunksjon er hovedområdene som påvirkes mest. På den annen side er denne gruppen av sykdommer svært heterogen med tanke på de ulike genetiske årsakene som ligger bak. Man kjenner derfor ikke godt nok til mekanismene som gir sykdom. Dette kan være en av hovedårsakene til at det per dags dato ikke finnes kurative behandlingsalternativer for disse lidelsene. Denne litteraturstudien belyser dette, samtidig som den trekker frem effektene av de ulike symptomatiske behandlingsalternativene som finnes. Oppgaven trekker også frem genterapeutiske alternativer til kurativ behandling av polyglutaminsykdommene SCA1, 2, 3, 6, 7, og 17.

### 5.1 Symptomatisk behandling

#### 5.1.1 Fysisk aktivitet som behandling

Flere studier viser at fysisk aktivitet i form av koordinasjon- og balansetrening reduserer ataksi og bedrer motorisk funksjon hos pasienter med degenerativ lillehjernesykdom. Ilg et. al (15) undersøkte en prospektiv kohort hvor 10 av 16 pasienter hadde påvist cerebellar degenerasjon. Kun 4 av disse hadde påvist arvelig ataksi i form av SCA 2 og 6. De resterende hadde en idiopatisk cerebellar ataksi. 6 av 16 hadde en afferent ataksi.

I en oppfølgingsstudie av Ilg et. al (16) undersøkte de langtidseffektene av den samme koordinasjonstreningen. 8 av 14 inkluderte pasienter hadde en cerebellar degenerasjon, 4 av disse hadde påvist SCA 2 eller 6.

Studiene tar altså for seg en liten og heterogen gruppe pasienter som alle viser en bedring i SARA-score og ADL etter intervensjon. Siden så få pasienter med SCA er inkludert, er det vanskelig å si om denne type trening vil være effektiv på flere typer av SCA eller andre arvelige ataksier. Dette kan undersøkes i videre studier ved å inkludere pasienter med påvist arvelig ataksi. Ved at pasientene virket som sine egne kontroller korrigerer man for variasjon i sykdomsprogresjon, og man kunne vurdere effekten av intervensjonen på individ- og gruppenivå. En potensiell svakhet er at intervensjonen kun er testet ut på pasienter med gjenværende gangfunksjon. Videre studier bør undersøke om denne typen trening også er

effektiv for pasienter med større fysiske hemninger, eller om effekten er avhengig av en viss restfunksjon hos pasientene. Studiene viser både korttids- og langtidseffekter av intensiv koordinasjon- og balansetrening. Forutsetningen for vedvarende effekt er at treningen opprettholdes i hjemmet ved hjelp av et treningsprogram. Dette krever mye av pasientene, og oppfølging av fysioterapeut anbefales som en del av standardbehandlingen av pasienter med degenerativ ataksi.

På bakgrunn av studiene ovenfor ble det utført en randomisert kontrollert studie med 42 pasienter med cerebellar degenerasjon: 20 pasienter med SCA6, 6 med SCA31 og 16 med idiopatisk cerebellar ataksi, det vil si at 2/3 av pasientpopulasjonen hadde en påvist arvelig ataksi (14). Fysioterapi og ADL- trening over en 4 ukers periode viste vedvarende bedring i SARA-score også her. I denne studien var ikke trening i hjemmet en del av intervensjonen, noe som gjør det vanskelig å vurdere om den vedvarende effekten oppstod på grunn av intervensjonen alene, eller på grunn av økt aktivitet i hjemmet som følge av motivasjon etc. Det var pasientene med mild ataksi som viste størst bedring. Dette støtter opp om tanken om å undersøke effekten av systematisk trening/fysioterapi på grupper av pasienter med mer uttalt ataksi/funksjonshemming.

Gjennomgangen av disse studiene viser at

- Trening har effekt og bør forsøkes hos pasienter med ataksi
- Effekten er avhengig av kontinuerlig trening → effekten forsvinner når treningen opphører
- Oppfølging i hjemmet er en viktig forutsetning for gode resultater
- Intervensjonen er testet ut på en liten og svært heterogen gruppe pasienter → man kan ikke konkludere med at trening vil hjelpe alle med ataksi

### **5.1.2 Stamcelletransplantasjon i kombinasjon med fysioterapi som behandling**

Injeksjon av stamceller fra humant navlestrengsblod kombinert med fysioterapi viser effekt på henholdsvis BBS og ICARS/ADL i to ulike studier (17;18).

Hos Yang et al. (17) hadde 25 av 30 pasienter påvist SCA. Dette er en relativ stor pasientpopulasjon i forhold til andre studier beskrevet tidligere. Pasientene kom fra flere verdensdeler, og det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i komorbiditet mellom pasientene. Studien beskriver bare korttidseffektene, da det ikke ble gjennomført noen systematisk oppfølgingsperiode etter endt behandling. Man vet derfor lite om langtidseffektene etter et slikt behandlingsopplegg. Det var også en stor forskjell i behandlingsslengde mellom pasientene innenfor studien; noen fikk behandling med injeksjoner over en dobbelt så lang periode som andre.

24 pasienter med SCA og MSA ble undersøkt av Dongmei et al. (18). 14 pasienter hadde påvist SCA. Nevrologen som stod for de kliniske undersøkelsene var ikke delaktig i behandlingsprosessen. I tillegg til korttidseffektene som ble beskrevet, ble pasientene fulgt opp med tanke på eventuelle langtidseffekter. Dette ble gjort via telefon fordi pasientene bodde svært spredt geografisk. Noen opplyste stabilitet, andre hadde falt tilbake til samme funksjonsnivå som før studien. Vurderingen av langtidseffektene er altså basert på utsagn fra pasientene, og ikke en objektiv klinisk undersøkelse.

Man kan spørre seg hva man ser effekten av i disse to studiene; fysioterapi eller stamcelletransplantasjon? Som tidligere beskrevet vet man at regelmessig fysioterapi og trening gir en bedring i gangfunksjon og ADL hos disse pasientene. Kan det tenke seg at det er denne effekten vi ser i disse to studiene? Vil det fortsatt være en signifikant effekt hvis man tar vekk fysioterapi som en del av behandlingen? Videre skal man være forsiktig med å sammenligne studiene fordi de ikke bruker de samme utfallsmålene, fordi pasientpopulasjonene er ulike og fordi varigheten av behandlingen varierer. Generelt er man usikre på om effekten av stamcelletransplantasjon oppstår på grunn av cellenes evne til å differensiere til nevroner, eller fordi stamcellene skaper en immunologisk reaksjon med utskillelse av bioaktive molekyler. Man vet heller ikke følgene av repeterte injeksjoner med stamceller. Det finnes derfor et behov for randomiserte kontrollerte studier for å kartlegge

langtidseffekter, den beste måten å injisere stamcellene på, lengden av behandlingsperioden, hva vi ser effekten av og hvorfor effekten oppstår.

### 5.1.3 Medikamenter som symptomatisk lindring

Flere medikamenter er testet ut med tanke på å redusere symptomer hos pasienter med arvelige cerebellare ataksier. En av hovedutfordringene ved gjennomføringen av disse studiene er den lave prevalensen av de ulike lidelsene. Det finnes derfor mange case reports med 2-3 pasienter som er undersøkt, men disse resultatene er det problematisk å stole på uten randomiserte studier med en større pasientpopulasjon, som kan bygge opp under funnene som presenteres i de ulike case reports.

I en case report fra 1978 ble 3 pasienter med episodisk ataksi gitt *acetazolamide* som anfallsbehandling (19). 2 av pasientene gjennomgikk en enkelt-blindet placebokontrollert studie. Ingen av pasientene hadde en genetisk påvist EA, så de ble inkludert på bakgrunn av sykehistorie og positiv familiehistorie. Pasientpopulasjonen i denne rapporten er svært liten, og det er uvisst hvilken genetisk årsak som ligger bak lidelsene som er beskrevet. Det er foreløpig ikke utført noen RCT på en større pasientgruppe som beviser en signifikant effekt av acetazolamide. Bruken av acetazolamide er altså basert på effekter rapportert av enkeltpasienter. Medikamentet har også vist en ugunstig bivirkningsprofil i noen tilfeller. En større RCT med en pasientpopulasjon med påvist genetisk årsak vil være å foretrekke for å kunne vurdere signifikante effekter og bivirkningsprofil ved lengre tids bruk.

En case report med 3 pasienter med EA2 viste at *4-aminopyridine* reduserte antall anfall av ataksi (20). For å undersøke om dette var en reell effekt, ble det utført en RCT med spesifikke inklusjonskriterer hvor 7 av 10 pasienter hadde genetisk påvist EA2 (21). Randomiseringen ble utført elektronisk, og studien var dobbelt- blindet. Svakheter ved studien er at pasientpopulasjonen er svært liten. Dette skyldes blant annet lidelsens lave prevalens, som nevnt ovenfor. I tillegg er det hos 3 pasienter ikke påvist en genetisk årsak. Likevel er det en signifikant forskjell mellom placebo- og intervensjonsgruppen, og 4-aminopyridine har altså en profylaktisk effekt på anfall. Videre studier bør utvides med tanke på antall pasienter, og man bør undersøke langtidseffekter, bivirkninger og dosenivå.

Effekten av *betametasone* på pasienter med AT ble også undersøkt i to før-etter studier på en større pasientpopulasjon, etter at positive effekter ble registrert i en case report. Begge

studiene bruker samme pasientpopulasjon (6 pasienter med AT) og samme utfallsmål. Effektene inntreffer raskt etter oppstart, og faller tilsvarende raskt etter seponering. Det er derfor vanskelig å si om effekten er knyttet til påvirkning av selve patogenesen, eller om det er en uspesifikk effekt. Studiene undersøker ikke langtidseffekter eller utvikling av bivirkninger. Det er derfor uvisst om bedringen i SARA-score vil opprettholdes hvis behandlingsintervallet forlenges. For å kunne bruke disse resultatene i klinisk praksis må det gjennomføres en RCT med en større pasientpopulasjon for å se om det er en signifikant effekt. Man må også vurdere om effekten av lavdosebehandlingen veier opp for potensielle bivirkninger av steroidbehandling.

**3,4-aminopyridine** hadde en positiv behandlingseffekt på downbeat nystagmus hos 17 pasienter i en RCT, hvorav 5 pasienter hadde cerebellar degenerasjon. Pasientene ble randomisert til en placebogruppe og en intervensjonsgruppe. Studien var dobbelt-blindet. Ingen av pasientene hadde en påvist genetisk årsak/arvelig ataksi, men DBN på grunn av infarkt, cerebellar atrofi og ukjent etiologi. Man vet at downbeat nystagmus er et av funnene hos pasienter med episodisk ataksi (20). Det er ikke utenkelig at 3,4-aminopyridine vil ha effekt på DBN også hos denne mer spesifikke pasientpopulasjonen. Få bivirkninger ble rapportert, og studien anbefaler bruk av 3,4-aminopyridine som behandlingsalternativ ved DBN. Senere studier kan med fordel undersøke denne effekten på en mer spesifikk pasientpopulasjon. Dose og doseringsintervall bør også undersøkes nærmere.

To pasienter med henholdsvis SCA3 og SCA14 viste en bedring i SARA-score ved bruk av **varenicline** (26). Pasientene mottok behandling i en kort periode, så det legges ikke frem en beskrivelse av eventuelle langtidseffekter. Dette var også en case report hvor resultatene vanskelig kan generaliseres på grunn av det få antallet av pasienter som er undersøkt. Ønsker man å undersøke disse effektene nærmere bør man trekke ut en større populasjon som består av pasienter med påvist SCA, og gjennomføre en RCT for å se om effektene er reelle.

På bakgrunn av tidligere rapporter om effekt av **buspirone** hos pasienter med cerebellar ataksi, ble det gjennomført en dobbelt-blindet RCT på 20 pasienter med ataksi (25). Inklusjonskriteriene var symptomatisk ataksi og enten cerebellar atrofi eller påvist SCA. Av de 19 som fullførte studien hadde 8 pasienter genetisk påvist SCA. Resultatene viste at det ikke var en signifikant forskjell mellom buspirone og placebo. Som nevnt tidligere er SCA en svært heterogen gruppe lidelser med tanke på genetisk årsak. I denne studien var flere typer SCA inkludert, så man kan ikke utelukke at buspirone kan ha effekt på subtypene alene.



## Medikamentell behandling

- Har effekt, men bare når medikamentet inntas
- Reduserer bare enkeltsymptomer, men har ingen effekt på grunnsykdommen
- Det finnes ikke ett medikament som reduserer alle symptomene
- Medikamentene som er testet ut gir ikke effekt hos alle pasientene

## 5.2 Kurativ behandling

### 5.2.1 Genterapi- kurativ behandling av polyglutaminsykdommene

Denne typen behandling ligger lenger frem i tid. Studiene som er gjort er foreløpig gjort på humane celler in vitro fra pasienter med ulike typer polyglutaminsykdommer, som Huntington og SCA 1 og 3. Som beskrevet viser resultatene at antisense oligonukleotider (AONs) hemmer ekspresjonen av de muterte allelene. Dette fører til at mengden mutert mRNA reduseres. I tillegg reduseres transkripsjonen av mutert mRNA, så mengden toksiske proteiner reduseres. Her har man altså klart å gripe inn i kjeden som gjør at pasienter med CAG- tripletter blir syke. Tanken er å videreføre disse resultatene til dyremodeller in vivo. Her vil man undersøke mekanismene som ligger til grunn for reduksjonen av mutert mRNA, og bivirkningene/toksisiteten av AONs. Lengden og sammensetningen av oligonukleotidene påvirker hvor potente de er til å hemme ekspresjonen av mutert mRNA. Det er et viktig poeng at oligonukleotidene skal hemme ekspresjonen av de muterte allelene, og ikke de normale.

Det neste steget i denne utviklingen vil være å teste dette på mennesker med polyglutaminsykdommer. Som sagt ligger denne type forskning langt frem i tid, så man vet foreløpig ingenting om hvilke effekter slik genterapi vil ha for den enkelte pasient.

### Genterapi

- Problematisk fordi man ikke vet hvorfor de ulike mutasjonene gir sykdom → hvor skal man gripe inn?
- Foreløpig er forsøkene bare gjort på celler fra pasienter med polyglutaminsykdommer

1. Vanskelig når sykdom ikke er forårsaket av en bestemt mutasjon alene
2. CAG- ekspansjoner er bare en av årsakene til utviklingen av cerebellar ataksi → bør man undersøke mulighetene for genterapi hos andre typer SCA også?
  - Forsøkene er bare gjort in vitro
1. In vivo forsøk på dyr vil være neste steg: effekter/mekanismer, bivirkninger og toksisitet må undersøkes videre
  - Man vet ikke om hemmingen av ekspresjonen av de muterte allelene in vitro, vil gi klinisk effekt in vivo.

### 5.2.2 Vitamin E- substitusjon

Det er i to case reports av pasienter med AVED vist at substitusjonsbehandling med vitamin E til en viss grad kan stoppe progresjonen av ataksi, og reversere symptomene hvis behandlingen gis tidlig i forløpet (30;31). Dette er et svært lite pasientmateriale, noe som gjør det vanskelig å konkludere med om denne behandlingen er noe man skal tilby pasienter med AVED. Pasientene som er beskrevet hadde ved behandlingsstart svært uttalte cerebellare og mentale utfall. Tanken bak disse rapportene er at hvis man diagnostiserer pasientene tidlig, så kan man komme på banen med denne type behandling tidlig i forløpet. Det ville derfor være av interesse å undersøke om vitamin E substitusjon kan forhindre progresjonen av ataksi på et tidligere stadium, og dermed forhindre at pasientene blir rullestolavhengige.

#### Vitamin E- substitusjon

- Svært lite pasientmateriale → vanskelig å trekke konklusjoner
- Tidlig diagnostikk vil sannsynligvis ha stor betydning for effekten → muligheter for kurasjon?
- Foreløpig er effekten bare symptomatisk bedring og redusert progresjon

## 6 Konklusjon

Det er to hovedproblemer som belyses etter denne gjennomgangen: For det første er de arvelige ataksiene sjeldne lidelser med lav prevalens verden over. Dette gjør det vanskelig å undersøke en tilstrekkelig stor populasjon som kan gi signifikante og reproducerbare resultater. På grunn av den lave prevalensen finnes det derfor mange case reports, og færre randomiserte kontrollerte studier. For det andre er de arvelige degenerative lidelsene en gruppe lidelser som viser overlappende kliniske bilder. Mange studier har derfor inkludert ulike typer SCA, afferente ataksier, og ataksi av ukjent etiologi for å få en større populasjon av pasienter som presenterer den samme klinikken. Selv om pasientene presenterer like kliniske bilder, er de arvelige ataksiene svært heterogene med tanke på genetisk årsak. Man kan derfor stille seg spørsmålet om man heller bør gjennomføre studier på de spesifikke subtypene hver for seg, for å skape mer reproducerbare resultater.

Utfordringene som forskerne står ovenfor i fremtiden

1. Det finnes få pasienter med disse diagnosene, og de er spredt rundt om i verden
2. Behov for et organisert internasjonalt nettverk som kan samle mange pasienter med like diagnoser → skape et representativt pasientmateriale
3. For at et slikt nettverk skal fungere må det være enighet innad i fagmiljøene om hvilke diagnostiske kriterier som skal gjelde
4. Det bør være enighet om hvilke utfallsmål som skal brukes, dette vil gjøre det lettere å sammenligne resultatene
  - Skal effekten måles i ADL- funksjon, livskvalitet, grad av ataksi, fysisk form etc.
  - Hvilke skalaer beskriver grad av ataksi og funksjon best
5. Det er behov for mer kunnskap om hvorfor og hvordan mutasjonene gir sykdom → da kan man finne ut hvor man skal angripe med behandling

Gjennomgangen viser også at det per dags dato ikke finnes noen kurative behandlingsalternativer, og at de symptomatiske behandlingsalternativene ikke er tilstrekkelige.

- Medikamentell behandling av arvelige ataksier er kun symptomatisk → ulike typer medikamenter kan ha effekt på visse symptomer hos ulike pasienter
- Medikamentene som er utprøvd påvirker ikke sykdomsprogresjonen.
- Effektene opphører kort tid etter seponering.
- Trening viser positive effekter på fysisk funksjon, men vedlikeholdsterapi er av stor betydning for opprettholdelse av effekten.
- Genterapi er et omfattende fagområde som i fremtiden kan bli stadig mer gjeldende.
- Foreløpig er det bare gjennomført studier in vitro, men in vivo studier vil i fremtiden gi oss mer informasjon om forventet effekt av denne typen behandling.
- Genterapi er vanskelig å gjennomføre uten spesifikke mutasjoner

# Litteraturliste

## Reference List

- (1) Marmolino D, Manto M. Past, present and future therapeutics for cerebellar ataxias. *Curr Neuroparmacol* 2010 Mar;8(1):41-61.
- (2) Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010 Jan;9(1):94-104.
- (3) Whaley NR, Fujioka S, Wszolek ZK. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of the phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:33.
- (4) Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004 May;3(5):291-304.
- (5) Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CM. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009 Jun;132(Pt 6):1577-88.
- (6) Herrmann A, Braathen GJ, Russell MB. [Episodic ataxias]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005 Aug 11;125(15):2005-7.
- (7) van de Warrenburg BP, Sinke RJ, Kremer B. Recent advances in hereditary spinocerebellar ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 Mar;64(3):171-80.
- (8) Opal P, Zoghbi HY. The spinocerebellar ataxias. <http://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/Search.aspx> 2011 October 17 Available from: URL: [http://www.uptodate.com/contents/the-spinocerebellar-ataxias?source=search\\_result&search=spinocerebellar+ataxia&selectedTitle=1%7E24](http://www.uptodate.com/contents/the-spinocerebellar-ataxias?source=search_result&search=spinocerebellar+ataxia&selectedTitle=1%7E24)
- (9) Tallaksen CM. [Hereditary ataxias]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2008 Sep 11;128(17):1977-80.
- (10) Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, et al. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994 Oct;8(2):136-40.
- (11) Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW. Primary episodic ataxias: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2007 Oct;130(Pt 10):2484-93.
- (12) Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. *Lancet Neurol* 2007 Mar;6(3):245-57.

- (13) Palau F, Espinos C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:47.
- (14) Miyai I, Ito M, Hattori N, Mihara M, Hatakenaka M, Yagura H, et al. Cerebellar Ataxia Rehabilitation Trial in Degenerative Cerebellar Diseases. *Neurorehabil Neural Repair* 2011 Dec 2.
- (15) Ilg W, Synofzik M, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L. Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 2009 Dec 1;73(22):1823-30.
- (16) Ilg W, Brotz D, Burkard S, Giese MA, Schols L, Synofzik M. Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 2010 Oct 15;25(13):2239-46.
- (17) Yang WZ, Zhang Y, Wu F, Zhang M, Cho SC, Li CZ, et al. Human umbilical cord blood-derived mononuclear cell transplantation: case series of 30 subjects with hereditary ataxia. *J Transl Med* 2011;9:65.
- (18) Dongmei H, Jing L, Mei X, Ling Z, Hongmin Y, Zhidong W, et al. Clinical analysis of the treatment of spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy-cerebellar type with umbilical cord mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy* 2011 Sep;13(8):913-7.
- (19) Griggs RC, Moxley RT, III, Lafrance RA, McQuillen J. Hereditary paroxysmal ataxia: response to acetazolamide. *Neurology* 1978 Dec;28(12):1259-64.
- (20) Strupp M, Kalla R, Dichgans M, Freilinger T, Glasauer S, Brandt T. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004 May 11;62(9):1623-5.
- (21) Strupp M, Kalla R, Claassen J, Adrion C, Mansmann U, Klopstock T, et al. A randomized trial of 4-aminopyridine in EA2 and related familial episodic ataxias. *Neurology* 2011 Jul 19;77(3):269-75.
- (22) Broccoletti T, Del GE, Amorosi S, Russo I, Di BM, Imperati F, et al. Steroid-induced improvement of neurological signs in ataxia-telangiectasia patients. *Eur J Neurol* 2008 Mar;15(3):223-8.
- (23) Broccoletti T, Del GE, Cirillo E, Vigliano I, Giardino G, Ginocchio VM, et al. Efficacy of very-low-dose betamethasone on neurological symptoms in ataxia-telangiectasia. *Eur J Neurol* 2011 Apr;18(4):564-70.
- (24) Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Buttner U, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003 Jul 22;61(2):165-70.
- (25) Assadi M, Campellone JV, Janson CG, Veloski JJ, Schwartzman RJ, Leone P. Treatment of spinocerebellar ataxia with buspirone. *J Neurol Sci* 2007 Sep 15;260(1-2):143-6.

- (26) Zesiewicz TA, Sullivan KL. Treatment of ataxia and imbalance with varenicline (chantix): report of 2 patients with spinocerebellar ataxia (types 3 and 14). *Clin Neuropharmacol* 2008 Nov;31(6):363-5.
- (27) Evers MM, Pepers BA, van Deutekom JC, Mulders SA, den Dunnen JT, Aartsma-Rus A, et al. Targeting several CAG expansion diseases by a single antisense oligonucleotide. *PLoS One* 2011;6(9):e24308.
- (28) Hu J, Gagnon KT, Liu J, Watts JK, Syeda-Nawaz J, Bennett CF, et al. Allele-selective inhibition of ataxin-3 (ATX3) expression by antisense oligomers and duplex RNAs. *Biol Chem* 2011 Apr;392(4):315-25.
- (29) Shao J, Diamond MI. Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R115-R123.
- (30) Martinello F, Fardin P, Ottina M, Ricchieri GL, Koenig M, Cavalier L, et al. Supplemental therapy in isolated vitamin E deficiency improves the peripheral neuropathy and prevents the progression of ataxia. *J Neurol Sci* 1998 Apr 1;156(2):177-9.
- (31) Schuelke M, Mayatepek E, Inter M, Becker M, Pfeiffer E, Speer A, et al. Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by alpha-tocopherol transfer protein deficiency. *J Pediatr* 1999 Feb;134(2):240-4.
- (32) Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004 Jan 13;62(1):17-22.
- (33) Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol* 2003 Sep;10(3):173-82.
- (34) Le B, I, Moreira MC, Rivaud-Pechoux S, Chamayou C, Ochsner F, Kuntzer T, et al. Cerebellar ataxia with oculomotor apraxia type 1: clinical and genetic studies. *Brain* 2003 Dec;126(Pt 12):2761-72.
- (35) Anheim M, Monga B, Fleury M, Charles P, Barbot C, Salih M, et al. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain* 2009 Oct;132(Pt 10):2688-98.
- (36) Ouahchi K, Arita M, Kayden H, Hentati F, Ben HM, Sokol R, et al. Ataxia with isolated vitamin E deficiency is caused by mutations in the alpha-tocopherol transfer protein. *Nat Genet* 1995 Feb;9(2):141-5.
- (37) Bouhlal Y, Amouri R, El Euch-Fayeche G, Hentati F. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: an overview. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 Jul;17(6):418-22.
- (38) Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord* 2007 Oct 31;22(14):2018-30, quiz.

- (39) Leehey MA. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *J Investig Med* 2009 Dec;57(8):830-6.
- (40) Hellier KD, Hatchwell E, Duncombe AS, Kew J, Hammans SR. X-linked sideroblastic anaemia with ataxia: another mitochondrial disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Jan;70(1):65-9.
- (41) Pagon RA, Bird TD, Detter JC, Pierce I. Hereditary sideroblastic anaemia and ataxia: an X linked recessive disorder. *J Med Genet* 1985 Aug;22(4):267-73.



# Vedlegg

## Appendix A

**SCA1:** Debutalder i 40-årene. Genproduktet ataxin 1 aggregerer og danner internukleære inklusjoner. Cerebellar ataksi ved gange og i ekstremitetene og dysartri er typisk ved debut. Nystagmus og endrede sakkader er vanlig, mens uttalt bulbær dysfunksjon oppstår senere i forløpet. Det er også beskrevet pyramidebaneaffeksjon som spastisitet, hyperrefleksi, økt tonus og invertert plantarrespons. Atrofi av cerebellum og hjernestammen vises på MR (3;4).

**SCA2:** Debutalder i 30-40 årene med trunkal ataksi (3). Genproduktet ataxin 2 aggregerer i cytoplasma. Langsomme sakkader, uttalt hyporefleksi/arefleksi, og mer uttalt tremor skiller den fra SCA1 (4). Mentale forandringer, chorea og dystoni er også beskrevet i noen familier (8).

**SCA3 = Machado-Joseph disease:** Mest sannsynlig den vanligste undergruppen av de spinocerebellare ataksiene. Genproduktet ataxin 3 danner nukleære inklusjoner. Varierende debutalder. Det er beskrevet mange andre symptomer utenom ataksi som langsomme sakkader, retraksjon av øyelokkene (pseudoexophthalmus), dysartri, svelgvansker, dysestesi (spesielt redusert evne til å skille ulike temperaturer), kuldeintoleranse, rigiditet/hypotoni, arefleksi/hyperrefleksi, fasikulasjoner og muskelatrofi (3;4;8).

**SCA4:** Mutasjonen er ukjent. Kjentetegnes av uttalt aksonal sensorisk nevropati, i tillegg til cerebellar ataksi og pyramidebanetegn som invertert plantarrespons (3;8).

**SCA5:** Beskrives som et "rent cerebellart syndrom", med debutalder mellom 20-30 år. Mild tilstand som progredierer langsomt. Assosiert med mutasjoner i beta-3 spectrin genet (SPTBN2) (3;8).

**SCA6:** Debut mellom 20-60 år. Også innenfor gruppen "rene cerebellare syndromer". Dette er også en langsom progressiv ataksi, med global atrofi på MR. Vertikal down-beat nystagmus, horisontal nystagmus og unormal VOR er assosierte symptomer. Årsaken er CAG-ekspansjoner i CACNA1A genet, det samme genet som forårsaker episodisk ataksi type 2 og familiær hemiplegisk migrene (4;6;8).

**SCA7:** Synstap og endret fargesyn på grunn av netthinne degenerasjon er et kjent klinisk tegn. Kan ha en tidlig debut med dominerende synstap, eller sen debut med dominerende ataksi (4;8;9).

**SCA8:** Gjennomsnittlig debutalder rundt 38 år, med langsomt progredierende, gang-, tale-, og ekstremitetsataksi. Atrofi av cerebellum på MR. Kognitiv dysfunksjon er beskrevet hos 71 % av affiserte pasienter (3;8).

**SCA10:** Typisk karakterisert av langsomt progressiv cerebellar ataksi og epileptiske anfall. Generaliserte motoriske anfall er vanligst, men partielle forekommer også. Gjennomsnittlig debutalder er 32 år. Milde pyramidebanetegn og perifer nevropati er også beskrevet (3;8).

**SCA12:** Kjentetegnes av mild cerebellar ataksi kombinert med aksjonstremor. Debuterer i 40- årene. Utvikling av demens oppstår senere i forløpet (3;7;8).

**SCA13:** Typisk debut i barneårene, og viktige kliniske tegn er langsomt progressiv ataksi, forsinket motorisk utvikling og mild mental retardasjon. Dysfagi, vannlatingstrang og bradykinesi er andre assosierte symptomer. Skyldes mutasjoner i KCNC3- genet, som koder for en spenningsstyrt kaliumkanal (3;7;8).

**SCA14:** Forårsaket av mutasjoner i PRKCG- genet (protein kinase C  $\gamma$ ). Varierende debutalder med langsomt progressiv ataksi, dysartri og nystagmus. Assosierte symptomer er myokloni, dystoni, hyperrefleksi og redusert vibrasjonssans (3;7;8).

**SCA15/16:** Både SCA 15 og SCA16 er forårsaket av mutasjoner i ITPR1- genet, og regnes derfor som samme tilstand. Assosiert med kognitiv dysfunksjon og tremor. Er beskrevet i gruppen "rene cerebellare syndromer". Debutalder mellom 20-66 år, med gjennomsnittslider 40 år, er knyttet til den første litteraturen om SCA16 (3;8).

**SCA17:** Er forårsaket av CAG- ekspansjoner i TBP- genet (TATA binding protein). Både debutalder og fenotypiske kjennetegn varierer i stor grad. I tillegg til cerebellar ataksi er hyppige assosierte fenomener demens, psykiatriske tilstander, parkinsonisme, dystoni, chorea, hyperrefleksi og spastisitet (3;7;8).

**SCA27:** Skyldes mutasjoner i fibroblast vekstfaktor 14 (FGF14) genet. Tilstanden er karakterisert av tidlig oppstått tremor, dyskinesi, langsomt progressiv ataksi og hemmet kognitiv funksjon (3;8).

**SCA28:** Gjennomsnittlig debutalder på 19,5 år, og kjennetegnes av en langsomt progressiv ataksi, med øyemotilitetsforstyrrelser og pyramidebanetegn (3;8).

## Appendix B

**EA1** skyldes mutasjoner i genet KCNA1, som koder for en spenningsavhengig kaliumkanal. Kliniske kjennetegn ved EA1 er korte anfall med ataksi (sekunder til minutter), iktale og interiktale myokomier, og fravær av nystagmus. Ataksien kan også være kombinert med dysartri. Debutalder varierer mellom tidlig og sen barnealder (10-20 år). Mutasjonene rammer både cerebellum (gir ataksi) og perifere nerver (gir myokomi). Myokomiene ses som spontane repetitive kontraksjoner i muskulaturen, spesielt periorbitalt og perioralt (6;10;11).

**EA2** skyldes mutasjoner i genet CACNA1A (20;32). Dette genet koder for  $\alpha 1A$ -subenheten i en spenningsavhengig kalsiumkanal, som i hovedsak uttrykkes i Purkinjeceller. Mutasjonene gir tap av proteinets normale funksjon. EA2 kjennetegnes av anfall med ataksi og dysartri som varer fra timer til dager. Iktal og interiktal nystagmus er også typisk, i motsetning til ved EA1 (6;11). I tillegg er det fravær av myokomier. Den interiktale nystagmusen er ofte en blikkretningsnystagmus eller en vertikal down-beat nystagmus. I over 50 % av tilfellene, er vertigo, kvalme og oppkast beskrevet som assosierte symptomer under anfallene. Migrenehodepine er også beskrevet hos over 50 % av pasientene. Debutalder er typisk før fylte 20 år (11;32).

## Appendix C

**Ataxia- teleangiectasia (AT)** skyldes mutasjoner i ATM- genet (AT- mutert gen), som koder for en serin/threonin protein kinase (12;33). Denne kinasen fosforylerer substrater som er viktige for kontroll av celledyklus og DNA- reparasjon. Tilstanden kjennetegnes av progressiv ataksi, med debut før 3 års alder. Teleangiektasier på conjunctiva oppstår senere, mellom 2-8 års alder (13). Andre typiske nevrologiske funn innebærer okulomotorisk apraksi (OMA), chorea, dystoni, manglende optokinetisk nystagmus og hyporefleksi (7). Muskelatrofi i hender og føtter debuterer senere, og kan føre til alvorlige kontrakturer. Den cerebellare degenerasjonen er svært progressiv, og ved 10 års alder vil de fleste være avhengig av rullestol (13;33). Rundt denne alderen er symptomene svært fremtredende, og cerebellar atrofi

pga. tap av Purkinje celler og kornceller vil være påviselig på MR. Det er også knyttet mange ikke- nevrologiske fenomener til AT. 1/3 av pasientene har alvorlig immunsvikt, som gir residiverende sinopulmonære infeksjoner/luftveisinfeksjoner. Økt risiko for ulike cancer typer, spesielt leukemi og lymfomer og økt sensitivitet ovenfor ioniserende stråling rammer også mange av pasientene med AT (7;12;13;33). Laboratoriske kjennetegn er forhøyet alfa-fetoprotein (AFP). Prevalensen av ataxia- teleangiectasia i Norge er estimert til 0,4/100 000 (5).

**Ataksi med okulomotorisk apraksi type 1 (AOA1)** er forårsaket av mutasjoner i genet APTX, som koder for proteinet aprataxin (34). Tilstanden kjennetegnes av okulomotorisk apraksi (OMA), som innebærer manglende evne til å koordinere øye- og hodebevegelser når hodet snus til siden (hodet når målet før øynene). OMA finnes hos 86 % av pasientene (34). AOA1 debuter vanligvis mellom 2-6 års alder (13), med cerebellar gang- og ekstremitetsataksi som hovedsymptom. Andre symptomer som oppstår er dysartri, dysmetri, chorea, mental retardasjon, sakkadiske følgebevegelser og blikkretningsnystagmus (13;34). Et viktig klinisk tegn hos unge voksne er aksonal sensorisk og motorisk nevropati med arefleksi, atrofi og redusert vibrasjonssans, som er svært uttalt i denne aldersgruppen. Hypoalbuminemi og hyperkolesterolemi er også sterkt assosiert med tilstanden (7;13;34). MR viser cerebellar atrofi, spesielt i vermis (7;34). Det kliniske bildet er raskt progressivt, og gjennomsnittlig sykdomsvarighet før pasientene blir avhengig av rullestol er 11, 2 år (34).

**Ataksi med okulomotorisk apraksi type 2 (AOA2)** er forårsaket av mutasjoner i genet SETX, som koder for proteinet sentaxin. AOA2 debuterer noe senere enn AOA1, mellom 11 og 22 år (13). Dette er også en progressiv tilstand, med cerebellar ataksi og perifer aksonal sensorimotorisk nevropati. OMA er i en studie bare registrert hos 51 % av pasientene, og chorea er også mindre uttalt enn ved AOA1. Andre kliniske tegn er strabismus, dystoni, hodetremor og pyramidebanetegn. Laboratoriestudier viser at tilstanden er assosiert med forhøyede nivåer av alfa-fetoprotein (AFP), creatinin-kinase (CK) og gamma-globulin (7;12;35). Gjennomsnittlig sykdomsvarighet før pasientene blir avhengig av rullestol er 19 år. MR viser cerebellar atrofi. (35).

**Ataksi med vitamin E mangel (AVED)** er forårsaket av mutasjoner i  $\alpha$ -TTP- genet (36). Dette genet koder for  $\alpha$ -tocopherol transfer protein, som har som oppgave å inkorporere  $\alpha$ -tocopherol/vitamin E inn i VLDL som skilles ut fra leveren (13;36). Denne evnen er svekket hos AVED- pasientene, noe som fører til lave nivåer av vitamin E i serum, selv om pasientene

har normal absorpsjon fra tarmen. Tilstanden debuterer før fylte 20 år, med progressiv cerebellar og sensorisk ataksi (12;13). Dysartri, hyporefleksi, tap av vibrasjonssans og proprioepsjon, gange- og ekstremitetsataksi og invertert plantarrespons bilateralt er typiske kliniske tegn (36). Noen pasienter får også kardiomyopati, som er det vanligste systemiske funnet (12). AVED er vanligst i Nord-Afrika og områder rundt middelhavet (13;36). Fordi vitamin E er en antioksidant, mener man at den beskytter mot skader på nervesystemet som forårsakes av frie radikaler (36).

**Autosomal recessiv spastisk ataksi av Charlevoix-Saguenay (ARSACS)** ble først beskrevet i 1978 i Quebec i Canada. Nå er ARSACS også rapportert i andre deler av verden. Årsaken til tilstanden er mutasjoner i genet SACS, som koder for proteinet saccin. Spastisitet i underekstremitetene er et tidlig og typisk klinisk tegn, som blir tydelig i løpet av 1.-2. leveår. Kombinert med spastisitet får også pasientene hyperrefleksi, som hos de fleste erstattes av arefleksi rundt 25- års alder. Hypermyelinisering i retina er beskrevet som et vanlig funn, men det er i hovedsak typisk for pasientene beskrevet i Quebec (12;37). Generelle symptomer funnet hos pasienter uavhengig av etnisitet er cerebellar ataksi, nystagmus, perifer sensorimotorisk nevropati med distal muskelatrofi, dysartri, invertert plantarrespons bilateralt og deformiteter i føttene(7;12;37). Mental retardasjon og mitralklaffprolaps er også mest uttalt hos pasientene fra Quebec (7;37). MR viser cerebellar atrofi. (37)

## Appendix D

**Fragilt X-assosiert tremor/ataksi syndrom (FXTAS)** skyldes premutasjon i fragilt X mental retardasjon 1 genet (FMR1), som forårsaker fragilt X- syndrom (FXS). Med premutasjon menes at antallet ekspansjoner av CGG er moderat, nærmere bestemt mellom 55-200. Over 200 ekspansjoner gir FXS. Desto flere CGG repetisjoner i premutasjonen, desto tidligere debut av ataksi og tremor. Det er estimert at 1/813 menn er bærere av premutasjonen. Gjennomsnittsalder ved debut hos affiserte menn er 60 år. De vanligste kliniske tegnene er progressiv cerebellar ataksi ved gange og aksjonstremor. Assosierte funn er mild parkinsonisme, reduserte eksekutive funksjoner, perifer nevropati med hyporefleksi og tap av vibrasjonssans, psykiatriske symptomer som angst og depresjon, demens og autonom dysfunksjon. MR viser hyperintense lesjoner i midtre lillehjernestilk (MCP tegn), diffus atrofi i cerebrum, cerebellum og hjernestammen, og generelle hvit substans forandringer. MCP-tegnet er ikke spesifikt for FXTAS, men tegnet er tilstede hos 60 % av affiserte menn .

Kvinnelige bærere utvikler mye mildere symptomer, men opplever på den annen side uttalte muskelsmerter. Patofysiologien er ikke helt klarlagt, men det er vist at FMR1 genproduktet produseres i normale mengder, mens FMR1 mRNA som inneholder CGG ekspansjonene produseres i unormalt store mengder. Det er mest sannsynlig disse store mengdene mRNA som virker nevrotoksisk. (38;39).

**X-bundet sideroblastanemi med ataksi** er forårsaket av mutasjoner i genet hBAC7, som koder for en ATP- bindende cassette transportør (7;40). Tilstanden er beskrevet hos 5 affiserte menn (alder 2-33 år) i to familier av Pagon et. al (41). Disse ble rammet av en non-progressiv ataksi og koordinasjonsvansker i ett års alderen, som førte til forsinket motorisk utvikling. I tillegg hadde pasientene varierende grad av dysmetri, dysdiadokokinesi, dysartri, intensjonstremor, livlige senereflekser, ankelklonus, invertert plantarrespons og strabismus. De affiserte hadde normal sensorikk, ingen muskelatrofi, pes cavus eller skoliose, og normal mental funksjon. Av de hematologiske undersøkelsene kom det fram at mennene også hadde en hypokrom mikrocytær anemi, forenelig med sideroblastanemi. Anemien kjennetegnes av ringsideroblaster i beinmargen.

Samme tilstand er også beskrevet hos 4 menn (alder 50-78 år) i en annen familie av Hellier et. al (40). Ataksien som beskrives er mest uttalt trunkalt, og startet å progrediere langsomt etter fylte 50 år. Alle de affiserte her beskrev også forsinket motorisk utvikling. Dysartri var uttalt hos alle. Funn som var tilstede hos noen var livlige senereflekser, nystagmus og dysdiadokokinesi. Ingen mental retardasjon, skoliose, sensorisk tap, pes cavus eller muskelatrofi var beskrevet. MR viste ren cerebellar atrofi hos en affisert, og atrofi av både cerebellum og hjernestammen hos en annen. Kombinert med de nevrologiske funnene hadde de affiserte mennene også sideroblastanemi.

Tabell 5: Hovedkarakteristika ved inkluderte kliniske studier

Studie	Design	Type ataksi	Intervensjon	Antall	Utfallsmål	Resultater
<b>Strupp et. al (24)</b>	Randomisert placebokontrollert	Cerebellar degenerasjon, infarkt, andre degenerative	1)3,4 DAP 20 mg 2)Placebo	1)n=8 2)n=9	Reduksjon i PSPV etter inntak	50 % fall i PSPV hos 10 av 17 pas.
<b>Strupp et. al (20)</b>	Case report	EA 2	4- AP i 3-4 mnd.	n=3	Antall anfall av ataksi	Forhindring av anfall hos 2 av 3 pas.
<b>Strupp et. al (21)</b>	Randomisert placebokontrollert, crossover	EA 2	1)4-AP 5 mg x 3 i 3 mnd. 2)Placebo i 3 mnd. Washout periode 4 uker	1)n=6 2)n=4	Antall anfall av ataksi pr. mnd, varighet av anfall, VDADL- score	Signifikant reduksjon i alle utfallsmål sammenlignet med placebo
<b>Griggs et. al (19)</b>	Case report	EA	Acetazolamide 250 mg x 2	n=3	Antall anfall av ataksi	Forhindring av anfall, anfallsfrihet
<b>Broccoletti et. al (22)</b>	Før-etter	AT	Betametason 0,1 mg x1 i 10 dager	n=6	SARA- score	Signifikant reduksjon i SARA- score under behandling
<b>Broccoletti et. al (23)</b>	Før-etter	AT	Betametason 0,01 mg i 20 dager Washout periode 20 dager Betametason 0,03 mg i 20 dager	n=6	SARA- score	Signifikant reduksjon i SARA- score under behandling
<b>Assadi et. al (25)</b>	Randomisert placebokontrollert, crossover	Idiopatisk, SCA, FA	1)Buspirone 30 mg x 2 i 3mnd. 2)Placebo Washout periode 4 uker	n=19	ICARS	Ingen forskjell i ICARS før og etter behandling Ingen forskjell mellom buspirone og placebo
<b>Zesiewicz et. al (26)</b>	Case report	SCA3, SCA14	Varenicline 1 mg x 2 i 3-4 uker	n=2	SARA- score	Fall i SARA- score under behandling

<b>Miyai et. al (14)</b>	Randomisert kontrollert studie	SCA, ICA	1)Umiddelbar gruppe, 4 uker rehabilitering 2)Forsinket gruppe, 4 uker rehabilitering 3) Langtidseffekter	1)n=21 2)n=21 3)n=42	SARA- score, FIM, gange, hastighet, antall fall	Signifikant bedring i utfallsmål hos umiddelbar gruppe Effekten vedvarte etter 12 og 24 uker
<b>Ilg et. al (15)</b>	Prospektiv studie	SCA, IDCA, ADCA, SANDO, FA	4 uker koordinasjonstrening + 8 påfølgende uker med hjemmetrening - korttidseffekter	n=16	SARA, ICARS, BBS, GAS	Signifikant bedring i alle utfallsmål etter intervensjon
<b>Ilg et. al (16)</b>	Prospektiv studie	SCA, IDCA, ADCA, SANDO, FA	4 uker koordinasjonstrening, 1 års hjemmetrening - langtidseffekter	n=14	SARA, BBS, GAS	Signifikant reduksjon i SARA-score etter intervensjon Signifikant reduksjon i SARA-score etter 1 år
<b>Schuelke et. al (31)</b>	Case report	AVED	Substitusjonsbehandling med vitamin E (RRR- $\alpha$ -tocopherol) 20 mg/kg	n=1	Fysisk og mental funksjon, sensibilitet	Bedret mental status, reduksjon av ataksi og dysartri
<b>Martinello et. al (30)</b>	Case report	AVED	Vitamin E 300 mg x 2 i 6 mnd., 300 mg x 3 i 7 mnd.	n=1	Fysisk og mental funksjon, sensibilitet	Ingen videre sykdomsprogresjon, bedret nerveledningshastighet
<b>Dongmei et. al (18)</b>	Prospektiv studie	SCA, MSA	Intratekal injeksjon med stamceller fra humant navlestrengsblod og samtidig fysioterapi i 4 uker	n=24	ICARS, ADL	Signifikant bedring i utfallsmål hos 23 av 24 pas., vedvarte i opptil 12 mnd. hos 8 pas.
<b>Yang et.al (17)</b>	Prospektiv studie	SCA, FRDA	Intratekal + iv injeksjon med stamceller og samtidig fysioterapi	n=30	BBS	Signifikant bedring i samlet BBS etter intervensjon